UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER - BICHAT

Année 1971 1972 N° 136

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Catherine, Françoise COULON-REPITON

Née le 11 Février 1943 à Vichy

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS-6e

1971

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER - BICHAT

Année 1971 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Catherine, Françoise COULON-REPITON

Née le 11 Février 1943 à Vichy

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE STEIN - LEVENTHAL

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS-6e

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
profonde reconnaissance et mes remerciements
les plus affectueux

A mon mari

A ma fille

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici, avec
nos remerciements, l'expression de
notre profond respect

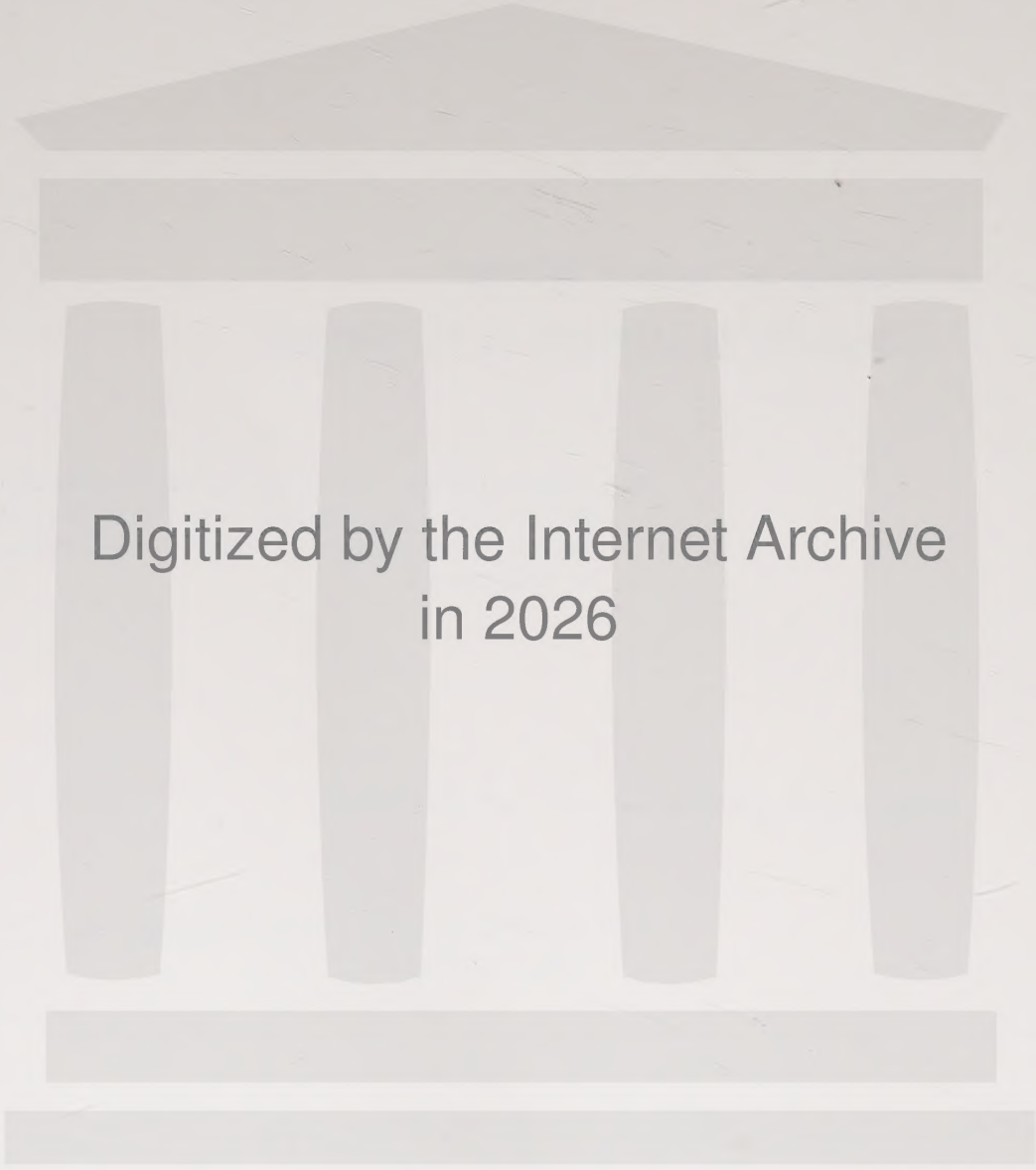
A Monsieur le Docteur BRUNETON

Chirurgien de l'Hôpital de Montmorency

En remerciement de l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son service et en témoignage de notre respectueux attachement

A Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550026_0005

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur LAPLANE

Monsieur le Docteur SENECHAL

Monsieur le Docteur BRUNETON

Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME

DE STEIN - LEVENTHAL

-:-

I - Introduction

En 1916, GRAVES rapportait les premières observations d'ovaires polykystiques ; en 1930, ZONDEK par l'injection expérimentale de doses élevées d'hormone anté-hypophysaire, provoquait chez l'animal l'apparition de kystes ovariens ; en 1935, STEIN et LEVENTHAL décrivaient un syndrome nouveau chez sept malades présentant une aménorrhée, un hirsutisme, une obésité, une hypertrophie ovarienne, une hypoplasie mammaire ; la résection cunéiforme d'ovaires trouvés blanc nacré, gros, enserrés dans une tunique épaissie a à chaque fois amené la guérison.

Depuis 35 années, les observations du syndrome dit de STEIN LEVENTHAL se sont accumulées, et ont permis un enrichissement de sa description, sur le plan clinique, anatomopathologique, biochimique, étiopathogénique et thérapeutique. Mais parallèlement, des études critiques méttaient en doute la réalité même du syndrome. C'est qu'en effet il est composé de la réunion d'éléments biocliniques et histopathologiques par eux-mêmes banals, retrouvés dans différents états pathologiques entraînant des stérilités primaires, des troubles menstruels, du virilisme.

On pouvait alors se demander s'il était bien justifié d'accorder à la réunion de ces symptômes une autonomie nosologique indiscutable. Dans le même temps, les progrès de la biochimie montraient les perturbations hormonales complexes susceptibles d'être observées dans le syndrome. Enfin, la nature congénitale,

et peut-être même héréditaire - dans la mesure où l'anomalie peut se transmettre alors que trop souvent la stérilité est présente - a été envisagée, suscitant de très intéressantes études du caryotype.

L'intérêt actuel d'une étude du syndrome de STEIN LEVENTHAL nous semble dont résider :

- tout d'abord, dans les problèmes nosologiques soulevés, avec pour corrolaire pratique l'établissement du diagnostic positif et différentiel du syndrome ;
- ensuite, sa nature étiopathogénique, discutée, avec elle aussi pour conséquence des tentatives thérapeutiques nouvelles.

A la résection chirurgicale simple, d'action purement mécanique puisque libérant l'ovaire trop volumineux, trop comprimé et ainsi privé de sa fonction hormonale, on ajoute de plus en plus des traitements médicaux destinés les uns à freiner les formations kystiques, les autres à fournir les fractions de sécrétion hormonale absentes ou déficitaires.

Nous nous trouvons donc devant une question à laquelle des réponses pleinement satisfaisantes n'ont pas encore été données, aussi bien sur le plan dogmatique que sur le plan pratique, l'un dépendant d'ailleurs de l'autre.

Or, nous disposons de quelques observations pour lesquelles nous serions tentée de donner le diagnostic de syndrome de STEIN LEVENTHAL , avec cependant certaines réserves provenant de l'interprétation, positive ou négative, qu'il est toujours possible de donner aux divers éléments cliniques, biologiques, histopathologiques constatés et réunis. C'est devant nos incertitudes que nous avons décidé de reprendre dans son ensemble la question du STEIN LEVENTHAL afin de mieux décider du diagnostic à donner dans nos propres cas.

Nous avons établi le plan de travail que voici :

- tout d'abord, nous envisagerons la symptomatologie sur laquelle se fonde habituellement le diagnostic du syndrome, essentiellement spanioménorrhée, alutéinie, hypertrophie ovarienne particulière, hirsutisme ;

- ensuite, nous décrivons le syndrome biochimique, tel qu'il apparaît des dosages, mais aussi des hypothèses actuelles ;

- nous passerons alors à une description anatomopathologique, macro et microscopique, élément le plus concret et le moins discuté du syndrome ;

- viendra alors une discussion nosologique, annonçant le diagnostic différentiel ;

- la pathogénie reste obscure, mais donne lieu à d'intéressantes et récentes perspectives ;

- enfin, après des indications permettant le diagnostic positif et le diagnostic différentiel, nous envisagerons les ressources actuelles de la thérapeutique : à la résection cunéiforme classique, sont en effet venus s'ajouter des moyens médicaux, chimiothérapiques, hormonaux, qui en renforcent les résultats.

II - Symptomatologie

Avant de procéder à un exposé analytique des différents éléments dont la réunion constitue le syndrome de STEIN et LEVENTHAL, nous voudrions rappeler comment ces auteurs, il y a maintenant 35 ans, établissaient les critères ayant abouti à la description princeps d'une affection supposée nouvelle : les malades consultent pour stérilité, ou pour troubles des règles, aménorrhée le plus souvent secondaire, mais parfois aussi primaire, ou encore oligoménorrhée. Les troubles ont été souvent précédés d'une phase où le cycle devient progressivement irrégulier, avec des règles peu abondantes. Parfois encore, il existe des hémorragies fréquentes, ou des ménorragies. L'aménorhhée peut s'intérrompre d'hémorragies se reproduisant plusieurs fois au cours d'une année. Les malades sont vues entre 20 et 30 ans. Dans la moitié des cas, il y a virilisme pilaire, ou hirsutisme, d'importance variable, l'atrophie mammaire, l'hypertrophie clitorienne sont inconstantes.

Au toucher vaginal combiné au parler abdominal, on perçoit , à côté d'un utérus normal, des ovaires gros, lisses, durs, indolores. La courbe thermique est plate et monophasique. Les frottis vaginaux révèlent une imprégnation folliculinique, les biopsies montrent un endomètre peu proliférant. En coelioscopie, les ovaires apparaissent hypertrophiés et nacrés ; ce que confirme l'intervention. Sous une albuginée épaisse, blanc nacré, dure, de

nombreux follicules kystiques sont remplis de liquide clair, et refoulés vers le hile. Les cellules de la thèque interne sont hyperplasiées, ce que STEIN et LEVENTHAL considéraient comme l'un des caractères les plus constants, les plus significatifs. Incriminant au premier chef le retentissement mécanique de l'épaississement de l'albuginée, les auteurs eurent le reflèxe judicieux de libérer les gonades comprimées en en réséquant une partie : le résultat thérapeutique fut des plus favorables et pendant plusieurs décennies, on s'en tint à la théorie mécanique et au traitement chirurgical libérateur. Ce n'est que récemment que l'on étudia le syndrome biochimique précis et les moyens médicaux de le corriger.

L'accumulation rapide des observations devait aboutir à la définition proposée par NETTER et collaborateurs en 1958, pour qui le syndrome exigeait l'association des signes suivants :

a) spanioménorrhée permanente avec au moins une fois par an un cycle supérieur à 80 jours,

b) ovulation de plus en plus rare, pas plus de trois par an ou même absence totalement,

c) ovaires durs et lisses, de volume constant,

d) inéfficacité de la cortisone et de ses dérivés,

e) caractère spontanément progressif de la maladie,

f) début des troubles avant l'âge de 20 ans,

g) ovaires blancs, lisses, nacrés.

La spanioménorrhée : VIGNALOU se demande si ce terme, qui désigne des règles très espacées, s'applique bien dans un syndrome où il n'y a pas d'ovulation ; il s'agit davantage de phases d'aménorrhée coupées d'hémorragie, trouble d'ailleurs constant, soit dès la puberté, soit secondairement. NETTER insiste sur le fait que la

spanioménorrhée n'est pas "quelconque" mais progressive et intense. Il ne s'agit pas de cycles réguliers de 40 ou 45 jours, mais de cas

les règles apparaissent au plus six fois par an, davantage trois fois, deux fois ou même une fois. Il peut s'agi d'aménorrhée primo-secondaire, de jeunes filles ou de jeunes femmes jamais réglées, ou seulement une ou deux fois à 20 ans. Moins accentuée dans certains cas, la spanioménorrhée est progressive, règles normales avec un certain retard d'apparition par rapport à l'âge de la puberté, puis espacement progressif jusqu'à une aménorrhée toujours indépendante de causes affectives, psychiques. L'aménorrhée primaire n'est observée que dans moins de 8 % des cas.

La stérilité n'est appréciable que chez les femmes mariées ou les célibataires ayant des rapports sans contraception. VIGNALOU la note dans 50 % des cas. Par contre des antécédents de grossesse sont possibles, montrant que la fécondation peut être réalisée, mais des avortements sont souvent observés.

L'alutéinie n'est pas constante dès le jeune âge, mais si elle n'existe pas d'emblée, on la voit apparaître ultérieurement et s'accentuer pour devenir totale à l'âge de 20 ans. La courbe thermique basale est monophasique, sans décalage, sauf parfois lorsqu'elle annonce une hémorragie. C'est cette alutéinie qui conditionne la stérilité pratiquement constante et primaire, sauf si la malade s'est mariée jeune, alors que se formait encore de temps à autre un corps jaune.

Le virilisme pilaire, l'hirsutisme, est suffisamment fréquent pour figurer parmi les éléments symptomatiques du syndrome. Simplement son intensité est variable. La pilosité peut remonter vers l'ombilic, en une disposition masculine ; on peut trouver des poils entre les seins et sur les seins, sur les bras et les jambes, sur les joues, le menton, la lèvre supérieure.

Ces malades s'épilent, se rasent. NETTER pense que l'hirsutisme est un symptôme de valeur s'il existe, mais que son absence ne saurait exclure le diagnostic.

Il en est de même pour lui de l'obésité, fréquente mais non constante, parfois très accentuée, mais parfois aussi remplacée par un amaigrissement.

L'hypertrophie ovarienne, sur laquelle nous reviendrons à propos de l'anatomopathologique, doit pour représenter un élément du syndrome de STEIN & LEVENTHAL, posséder certains caractères particuliers; volume constant, sans variations cycliques, lisse, non bosselée, dure, ni dépressible, ni fluctuante, modérée et n'atteignant que rarement les dimensions d'un oeuf de poule. On cite des cas dans lesquels l'ovaire n'était pas hypertrophié, mais même de volume normal, il présente toujours une dureté et un caractère lisse absolument constants.

Pour nous résumer, on se trouve donc devant une malade de 20 à 30 ans, venue consulter pour stérilité, ou pour troubles des règles ou pour hirsutisme présent dans 50 à 75 % des cas. L'obésité, dans 30-40 % des cas, ne représente pas un élément caractéristique du syndrome, par contre la pilosité excessive, bien qu'inconstante, est un signe de valeur ; enfin les ovaires gros, durs, lisses, sans modifications cycliques de volume, apportent un signe absolument positif et indispensable.

Les examens complémentaires apporteront des renseignements susceptibles de tracer un syndrome biochimique particulier, comme nous allons essayer de le montrer.

-:-

III - Biochimie

L'étude des récepteurs, par l'établissement de la courbe thermique, par l'examen des frottis vaginaux, des biopsies d'endomètre, les dosages hormonaux de base et les épreuves fonctionnelles dynamiques, vont éclairer le mécanisme même de l'anovulation.

Divers dosages ont montré, depuis quelque temps déjà, que dans le syndrome de STEIN et LEVENTHAL on n'observait pas d'élévation notable du taux urinaire des 17-cétostéroïdes : on avait ainsi pu séparer l'hirsutisme ovarien du syndrome qui nous occupe ici, de l'hirsutisme de cause surrénalienne. Le syndrome biochimique est dominé essentiellement par une insuffisance lutéale absolue et par une production excessive par l'ovaire d'androgènes. Les FSH sont trouvées normales 10 à 25 Unités souris par 24 heures, et ce n'est qu'une fois sur six que INGERSOLL en 1959 trouve cette élimination augmentée. Nous avons dit que le taux des 17-cétostéroïdes neutres totaux dans l'urine était normal ou subnormal, entre 10 et 15 mg/24 heures. La prépondérance de l'étiocholanolone et de l'androstérone sur le chromatogramme est modéré, mais on note la prédominance nette de leur forme sulfoconjuguée dans les hydrolyses sélectives, avec + 30 %, au lieu de 10 % chez la femme normale. HENRION indique un taux de déhydro-épiandrostérone de un mg par 24 heures, ou moins. Le prégnandiol est toujours trouvé très bas, en opposition avec le prégnantriol qui peut être élevé. Les oestrogènes urinaires sont souvent augmentés, alors que les frottis

vaginaux ne montrent aucun signe d'ovulation et donnent le reflet d'une imprégnation oestrogénique faible, mais prolongée. La biopsie montre un endomètre prolifératif, folliculinique persistant sans action progestative.

On sait aujourd'hui que les dosages statiques n'apportent des éléments d'information que dans la mesure où ils peuvent être confrontés avec les résultats des explorations dynamiques, indispensables. La méthode de freinage de la corticosurrénale par la dexaméthasone, bien mise au point par JAYLE, DECOURT et MAUVAIS JARVIS, avec administration de 3 mg par jour du produit pendant cinq jours, permet de préciser le comportement fonctionnel et de la surrénale et de l'ovaire. A la suite de la préparation à la dexaméthasone, on injecte 5 000 unités de gonadotrophines chorioniques, les 1er, 3ème et 5ème jours ; on a dosé les différents stéroïdes urinaires, avant le traitement, au 5ème jour de la dexaméthasone, trois jours après la dernière injection de gonadotrophines chorioniques, enfin au 11ème jour du traitement par dexaméthasone. On obtient ainsi trois chiffres pour chacun des stéroïdes : un chiffre de base, un chiffre sous inhibition surrénalienne pure, un chiffre sous inhibition surrénalienne et stimulation ovarienne. Alors que chez la femme normale, les 17-cétostéroïdes tombent à moins de 15 % du taux initial, puis continent cette baisse, malgré les gonadotrophines chorioniques, en cas de syndrome de STEIN et LEVENTHAL, la baisse des 17 cétostéroïdes est insuffisante, puis ce taux remonte souvent sous l'action des gonadotrophines, malgré le maintien de l'inhibition des surrénales, confirmée par l'effondrement des 17-OH. Les dosages différentiels montrent que la quasi-totalité des 17-cétostéroïdes résiduels est constituée par l'androstérone et l'étiocholanolone ; qu'à aucun moment on ne trouve de prégnandiol dans les rurines ; que les oestrogènes urinaires augmentent sous l'effet des gonadotrophines

chorioniques, la fraction oestriol pouvant parfois dépasser la fraction oestrone-oestradiol. Le pregnanetriol peut être très augmenté. En somme, le syndrome de STEIN et LEVENTHAL est caractérisé, sur le plan biochimique :

- par une hypo-oestrogénie de base,
- par une alutéinie de base, persistant parfois au cours des explorations dynamiques,
- par un taux peu élevé ou bas des 17-cétostéroïdes urinaires qui ne s'abaissent pas suffisamment lors de l'inhibitition par la dexaméthasone, et se relèvent parfois sous l'action des gonadotrophines chorioniques : ces 17 céto sont représentés par l'androstérone et l'étiocholanolone. En somme, androgénie ovarienne très nette, mais nullement pathognomonique du syndrome de STEIN et LEVENTHAL, puisqu'on la retrouve également dans l'ovarite slérokystique, dans les dystrophies microkystiques acquises.

Sans être absolument caractéristiques, la chromatographie des 17-cétostéroïdes donne des indications au moins évocatrices ; les fractions IV (androstérone) et V (étiocholanolone) représentent de 65 à 75 % des métabolites, au lieu de la proportion normale de 50 à 60 % ; dans les virilismes cortico-surrénaux, la prépondérance se fait en faveur du déhydro-épiandrostérone.

L'élément principal dans l'étude du syndrome biochimique reste donc la distinction rendue possible entre l'hirsutisme ovarien de l'affection qui nous occupe et qui ne comporte pas d'élévation notable du taux des 17-cétostéroïdes urinaires et l'hirsutisme surrénalien, dans lequel ceux-ci sont très massivement augmentés. Enfin dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL il n'y a pas de pregnandiolurie notable, ce qui est logique en l'absence de corps jaune.

Telles sont les données classiques. Mais il s'y ajoute des éléments récents qui paraissent tout particulièrement intéressants. Dès 1960, NETTER et collaborateurs soulignaient deux phénomènes intéressants, la persistance d'un reliquat d'androstérone et d'étiocholanolone inhabituel en d'autres conditions sous inhibition corticoïde, avec excès d'androstérone, d'une part, l'augmentation du taux d'oestriol plus accentué que celui de l'oestrone et de l'oestradiol, sous la même incitation gonadotrophinique : donc l'ovaire est capable d'excréter une quantité notable d'androgènes, métabolites hydroxylées en 16 du type de l'oestriol ou de la 16-hydroxyoestrone : il y a donc hyperandrogénie d'origine ovarienne dans le syndrome de STEIN et LEVANTHAL. Mais surtout en 1967 FOGEL et SOFFER isolaient dans les urines une substance inhibant l'activité biologique des hormones gonadotropes, s'exerçant sur l'hormone lutéinisante d'origine hypophysaire LH et sur l'hormone chorionique HGC. Cette substance resterait sans effet vis-à-vis de l'hormone folliculo-stimulante FSH. Cet inhibiteur existe chez l'homme comme chez la femme, mais chez cette dernière, son taux subit des variations cycliques, au point d'être très faible ou nul aux 7-9ème jours du cycle, la chute ainsi se produit juste avant le pic de LH qui déclenche l'ovulation. L'inhibiteur, à action périphérique (même en cas d'hypophysectomie) parait produit au niveau de la glande pinéale. Or le fait intéressant qui nous occupera est que cet inhibiteur est absent chez les femmes atteintes de syndrome de STEIN LEVENTHAL, ce qui expliquerait les anomalies de la régulation constatées dans ce syndrome.

Enfin, troisième fait biochimique à noter, la possibilité de voir coexister chez la même malade un STEIN LEVENTHAL et un hypersurrénalisme de type androïde (cas de H.P. HLOTZ). La résection cunéiforme des ovaires a fait apparaître les règles sans modifier l'hyperpilosité ni les taux urinaires élevés de stéroïdes surrénaliens. L'OP'DDD a agi sur ces deux derniers symptômes.

IV - Anatomopathologie

Les éléments cliniques et biologiques suffisent le plus souvent à établir avec grande présomption ou même avec certitude le diagnostic de syndrome de STEIN et LEVENTHAL. Mais la confirmation reste anatomopathologique, donc secondaire à la résection cunéiforme de l'ovaire. On constate alors per-opératoirement que les gonades sont lisses, blanches, nacrées, ce qui leur donne un aspect évoquant le testicule.

A la coupe, on constatera une sorte de capsule pesudo-albuginée, qui, entourant l'ovaire, exerce sur lui une pression qui à la fois explique les perturbations fonctionnelles et l'efficacité de la résection. Fibrose corticale, épaississement de la thèque interne, absence de corps jaune et de corps albicans, tels sont les trois caractères anatomopathologiques essentiels du syndrome.

La fibrose corticale est constante, mais avec des degrés variables d'intensité ; toujours elle refoule une multitude de petits kystes immatures, de dimensions égales, à contenu séreux non sanglant. Selon certains auteurs (ROBERTS), il existe des cas dans lesquels des corps jaunes ont été retrouvés sur les coupes ; mais on peut se demander jusqu'à quel point un corps jaune placé dans une dystrophie multikystique peut conserver une activité hormonale.

La fibrose des thèques, et surtout de la thèque interne, considérée naguère encore comme constante, son existence se voit de plus en plus contestée. L'hypertrophie thécale avait été considérée cependant comme primordiale, mais on lui donne surtout une origine hormonale, anté-hypophysaire.

Histologiquement, NETTER considère comme assez caractéristiques :

- la forte densité du stroma de la coque ;
- l'épaisseur régulière de cette coque tout autour de l'ovaire ;
- l'alignement des follicules primaires sous la coque, ou à son contact, certains follicules étant même ens rrés dans la fibrose ;
- l'absence de corps jaune et de corpus albicans.

Actuellement, l'hypertrophie thécale est donc considérée comme très inconstante et souvent elle ne survient qu'à la suite d'un traitement par les gonadotrophines, et dans ce cas persiste de longs mois, même si l'administration des hormones n'a duré que peu de temps. Ce signe histologique doit donc retrouver sa vraie signification, et perdre toute valeur diagnostique. Pour NETTER, il est "rare et artificiel".

A propos de la sympomatologie clinique, nous avons été amené à insister sur l'absence de signification pathognomonique de chaque signe considéré isolément ; il en est de même pour les différents aspects histologiques dont aucun n'est tout à fait caractéristique ; mais la constatation d'une telle image anatomopathologique, confrontée avec les données de la clinique, apportera alors confirmation pour le diagnostic de STEIN LEVENTHAL.

On n'a pas manqué d'étudier, parallèlement à l'ovaire, l'endomètre ; car il était prévisible que celui-ci ne présenterait pas une image histologique normale, en l'absence des incitations

hormonales cycliques habituelles. Dans certains cas, les biopsies systématiques ont montré une hyperplasie et même, exceptionnellement des proliférations néoplasiques, de type malin.

Pour conclure ce chapitre de l'anatomopathologie, il nous faut dire qu'à la triade clinique spanioménorrhée, alutéinie, hypertrophie ovarienne, à la triade biologique hypooestrogénie de base, alutéinie de base, taux normal ou peu élevé des 17 cétostéroïdes urinaires, s'ajoutent quatre éléments histopathologiques "assez caractéristiques" : stroma de la coque assez dense, épaisseur régulière de cette coque autour de la glande, alignement des follicules primaires sous la coque ou à son contact, enfin absence habituelle de corps jaune et de corps blanc.

-:-

V - Position nosologique

Bien avant la description princeps de STEIN et LEVENTHAL, on connaissait d'une part l'existence d'ovaires polykystiques, d'autre part l'existence de syndrome de virilisme féminin. Avant la conception d'une entité nouvelle, la question se posait de définir ses limites, et de préciser les différences qui la séparent d'autres états frontières, ou proches seulement par le siège et la nature de la lésion ovarienne, ou par les expressions analogues de troubles hormonaux pourtant différents - les uns ovariens, les autres corticosurrénaux.

Il est toujours difficile en endocrinologie d'établir des classifications strictes, quand ce ne serait que du fait des retentissements réciproques des perturbations hormonales, entre organes cibles , et entre ceux-ci et leur "chef d'orchestre" l'hypophyse. Il s'agissait essentiellement de détacher le syndrome de STEIN et LEVENTHAL des ovarites sclérokystiques, des virilismes surrénaux, des dysgénésies ovariennes, telles les tumeurs virilisantes de l'ovaire. Mais il existe d'une part des états intermédiaires, d'autre part des formes d'associations.

Les états intermédiaires : C. ROMAN insiste sur leur réalité entre le syndrome de STEIN LEVENTHAL, et l'ovaire kystique banal. Il cite une observation d'anovulation habituelle due à une anomalie structurale de l'ovaire empruntant ses caractères à la fois au syndrome de STEIN LEVENTHAL, en particulier avec fort épaississement de la corticale, et à l'ovaire kystique banal, avec

présence d'un kyste folliculaire unique. Le traitement a consisté en une résection d'une partie de la corticale, avec mauvais résultat fonctionnel ; toutefois, grâce à l'effet rebond du noréthinodrel une grossesse a été obtenue.

Les états associés : nous avons déjà signalé l'observation de KLOTZ, CHIMENES et J. NATHAN-KAHN : une jeune fille de 16 ans et demi présente d'une part une spanioménorrhée avec de temps à autre des règles anovulatoires, et d'autre part un virilisme pilaire très accentué. Les examens cliniques et biologiques ont montré la coexistence d'un syndrome de STEIN et LEVENTHAL avec ses gros ovaires lisses, porcelainés, sans cicatrice ovulatoire et d'une hyperandrogénie d'origine surrénalienne. La résection cunéiforme des ovaires a transformé le tableau clinique en permettant la réapparition des règles avec des cycles ovulatoires. La pilosité excessive a persisté, ainsi que l'élévation des éliminations urinaires des stéroïdes d'origine surrénalienne. Un traitement par l'OP'DDD, qui est un puissant inhibiteur de la corticosurrénale, a amené le retour à la normale des éliminations surrénaliennes, et une très notable amélioration de l'hyperpilosité.

On a donc cherché à préciser la place du syndrome de STEIN LEVENTHAL parmi les dystrophies ovariennes. VILLAR, AUDIT, I. BERNARD à la question : ce syndrome existe-t-il ? ont répondu : peut-être non. Ces auteurs discutent de l'individualité du syndrome, en se fondant sur l'absence de spécificité des critères cliniques, biochimiques, génétiques, anatomopathologiques et même thérapeutiques.

Par contre, à la même question, TRAISSAC et collaborateurs ont répondu : peut-être oui ; à côté des notions pathogéniques, anatomopathologiques et même cliniques, qui prêtent il est vrai à discuter, il leur paraît exister dans certains cas très précis, un minimum de signes très nets qui justifient une intervention

chirurgicale, qui donne une proportion impressionnante de bons résultats.

A la même séance de la société française de gynécologie, ROMAN situait le syndrome de STEIN LEVENTHAL dans les dystrophies ovariennes ; le syndrome résulte de la rencontre fortuite entre un trouble banal et des conditions locales ocariennes particulières. Le trouble banal, appelé par ROMAN "dysneurovarie" est celui qui aboutit en général à l'ovaire polymycrokystique. Les conditions locales ovariennes sont l'épaisseur et la fibrose primitive de la corticale. La conjugaison de ces deux facteurs arrive à créer une tension interne qui inhibe la réceptivité ovarienne et rompt les relations normales entre l'ovaire et l'hypophyse. Ce point de vue semble démontré par l'effet favorable d'une intervention aussi simple que la résection partielle des ovaires. L'épaisseur de la corticale et l'hypersécrétion des androgènes par l'ovaire sont des éléments constitutionnels, l'un nécessaire, l'autre contingent, répondant peut-être à une anomalie du caryotype.

FRADIN, DELHOMME et ISIDOR enfin distinguent des syndromes steiniens et des syndromes parasteiniens et tentent entre eux d établir une corrélation anatomoclinique. Pour base de départ, ces auteurs prennent la structure histologique du fragment d'ovaire réséqué et confrontent cette structure entre l'observation clinique, les dosages biologiques et l'ovulation post-opératoire. Les dix huit observations rapportées comportent toutes une hyperplasie de la thèque interne du follicule ; d'où la conclusion que cette hyperplasie, qui n'existe que dans les ovaires steiniens ou para-steiniens, est une entité que l'on ne doit pas négliger. Cet état réactionnel, dont la pathogénie reste encore discutée (nous verrons plus loin que l'hormone lutéinisante représente une hypothèse séduisante) déborde le cadre du syndrome de STEIN LEVENTHAL classique, mais s'observe très fréquemment dans les

états dystrophiques comportant un syndrome clinique précis.

On voit toutes les incertitudes rencontrées dès qu'il s'agit de délimiter le syndrome qui nous occupe. La notion nouvelle de la nature congénitale de l'affection n'est d'ailleurs pas faite pour élucider le problème, nous y reviendrons. Toujours est-il qu'on admet actuellement l'existence de trois fontières bornant le syndrome, autour desquelles NETTER parle spirituellement de "no woman's land" sujet de multiples controverses. Ces trois frontières sont :

- l'ovarite sclérokystique, ou dystrophie micropolykystique des ovaires,
- certains virilismes surrénaux avec spanioménorrhées,
- certaines dysgénésies ovariennes.

L'ovarite slérokystique : on a souvent considéré, en particulier Outre-Atlantique, comme synonymes les termes d'ovaires micropolykystiques et le syndrome de STEIN LEVENTHAL. En France, on rejette cette confusion, en se basant sur des distinctions qui en effet paraissent fondamentales. Entre le syndrome de STEIN LEVENTHAL et la dystrophie micropolykystique ovarienne en effet, on peut objecter que :

la douleur, absente dans le STEIN, prédomine dans l'ovarite slérokystique ;

la spanioménorrhée, signe cardinal du STEIN, est beaucoup moins marquée dans l'ovarite polykystique avec, si elle existe, des cycles de 35 ou 40 jours, plus exceptionnellement de 45 jours ;

l'insuffisance lutéale est bien moins constante et importante dans l'ovarite scléro-kystique que dans le syndrome de STEIN

LEVENTHAL : en fait, on constate un simple retard de la ponte ovulaire, avec exceptionnellement seulement des cycles alutéaux.

la stérilité est beaucoup moins fréquente dans l'ovarite, et sa cause est différente de celle du STEIN : car dans la plupart des cas elle est la conséquence d'une inflammation tubaire oblitérante.

l'anatomopathologie ovarienne diffère totalement ; les gonades dans l'ovarite scléro-kystique sont bosselées, et non pas lisses, leur volume varie selon le moment du cycle, dimensions normales après les règles, augmentation pouvant aller jusqu'au volume d'une mandarine avant les règles.

des manifestations neurologiques évoquant un Basedow existent dans l'ovarite slérokystique sous la forme d'émotivité, d'anxiété d'irritabilité, d'hypersensibilité : ce qui n'est jamais observé dans le syndrome de STEIN LEVENTHAL.

Les kystes de l'ovarite sont de dimensions variables allant de la pointe d'aiguille à l'oeuf de poule. Ils contiennent un liquide séro-hématique le plus souvent ; on ne constate pas de capsule péri-ovarienne, ou si elle existe, son épaisseur est variable. Des corps jaunes en évolution, des corps blancs, sont toujours visibles.

Jusqu'à l'étiologie qui sépare profondément les deux affections. De plus en plus le syndrome de STEIN LEVENTHAL est considéré comme congénital, voire familial et héréditaire. L'ovarite scléro-kystique est très nettement acquise, apparaissant secondairement à un avortement, favorisée par des facteurs infectieux, circulatoires, psychogènes. Le terrain favorisant est sans doute congénital, mais c'est le cas de toutes les maladies acquises.

Sur le plan biologique, la distinction est moins tranchée. Le comportement de l'ovaire sléro-kystique n'est souvent pas

modifié, et les réponses aux épreuves fonctionnelles ne diffèrent pas de celles données par l'ovaire normal. Toutefois, il existe des cas d'ovarite slérokystique qui donnent lieu à des réponses fonctionnelles de type Steinien, encore que moins accusées ; à noter cependant la possibilité d'une importante secrétion androgénique, comme dans le syndrome de STEIN, au niveau d'une gonade atteinte d'ovarite sléro-kystique.

Les virilismes surrénaux, lorsqu'ils s'accompagnent de spanioménorrhée, représentent le deuxième état frontière du syndrome de STEIN LEVENTHAL, mais on ne saurait suivre les auteurs qui ont voulu assimiler syndrome de STEIN et virilisme surrénalien dans lequel l'hyperpilosité s'accompagne d'une virilisation authentique, avec voix grave, hypertrophie clitorienne ; sur le plan biologique, les 17-cétostéroïdes urinaires sont massivement augmentés, pouvant dépasser le taux de 25 mg par 24 heures, et représentés essentiellement par la déhydro-épiandrostérone. Les 17-cétostéroïdes urinaires des virilismes surrénaux ne sont pas modifiés par les gonadotrophines chorioniques. Par contre ils disparaissent au cours du test à la dexaméthasone. Il reste que pour certains auteurs, PERLOFF entre autres, le syndrome de STEIN et LEVENTHAL représente une réaction ovarienne à une hypersécrétion androgénique des surrénales.

Les dysgénésies ovariennes enfin offrent des états intermédiaires entre le syndrome de STEIN LEVENTHAL et la dysgénésie gonadienne authentique. NETTER cite des cas d'aménorrhée primaire avec petits ovaires nacrés, guéris par la résection cunéiforme ; d'aménorrhée secondaire avec à l'intervention, une atrophie ovarienne du type TURNER ; d'aménorrhée primaire avec follicules primordiaux ; de syndromes de STEIN LEVENTHAL typique guérissant par la résection mais présentant des anomalies caryotypiques, sur lesquelles nous allons revenir à propos de la pathogénie dy syndrome.

Pour nous résumer, il semble bien qu'il existe un authentique syndrome de STEIN-LEVENTHAL, mais pour que ce diagnostic soit retenu, il faut être strict sur les critères à exiger, et ne pas confondre des états voisins, frontières, donnant une symptomatologie clinique très voisine, mais dans lesquels une étude approfondie sur le plan biologique, statique et dynamique, sur le plan anatomopathologique, fait apparaître des différences soit nuancées, soit au contraire capitales. Distinction qui n'a pas qu'un intérêt dogmatique mais qui entraine des décisions pratiques, thérapeutiques, en particulier depuis qu'à la résection chirurgicale simple s'ajoutent des moyens thérapeutiques modifiant le comportement biochimique de l'ovaire, récepteur et de l'hypophyse, régulateur de la fonction hormonale sexuelle.

-:-

VI - Pathogénie

Faut-il rappeler que l'ovaire est le siège de l'ovogénèse, préambule indispensable à la fécondation et le responsable de l'apparition des caractères sexuels secondaires ? Deux parties composent la gonade, l'une médullaire, dont l'influence est encore l'objet d'hypothèse et de discussions, l'autre corticale, aux fonctions sécrétoires et au comportement cyclique bien établis.

Tissu conjonctif lâche où se ramifient des vaisseaux et des filets nerveux, la médullaire contient des ilots cellulaires aux éléments sympathicotropes (BERGER) et qui histologiquement et chimiquement rappellent les cellules de LEYDIG du testicule ; ce serait donc à ce niveau qu'existerait une secrétion d'androgène dont l'exagération sera le responsable de virilismes ovariens.

La corticale, plus complexe, limitée par l'albuginée, comprend sous un feutrage fibroplastique, un tissu germinatif dont la fragmentation, chez l'embryon, isolera les follicules primordiaux, premier stade de l'ovogénèse et au nombre de 200 000 à 500 000 (Mme MARTIN) ; mais 400 ou 500 seulement arriveront à maturation complète, les autres évoluant spontanément vers l'atrésie, ce qui pourrait aboutir à la formation de kystes multiples à la surface de la glande.

La maturation folliculaire se fait par étapes, et c'est son arrêt qui va entraîner les anomalies biocliniques et histopathologiques du syndrome de STEIN LEVENTHAL.

C'est à la puberté que la cellule centrale du follicule, l'ovogonie, se transforme en ovocyte plus volumineux ; en même temps les cellules folliculeuses, en couches pluristratifiées, s'organisent autour de la cavité folliculaire, se ramassant en un point pour constituer le cumulus proliger au centre duquel siège l'ovocyte qui va réaliser la première mitose de maturation. Le follicule constitué au milieu du tissu conjonctif possède deux enveloppes : la thèque interne, épithélioïde, très vascularisée, secrétant la folliculine, la thèque externe, purement fibroblastique.

Le lobe anté-hypophysaire sécrète l'hormone FSH folliculostimulante qui formule les transformations que nous venons de citer et préside donc à l'organisation du follicule de DE GRAAF mûr, l'ovocyte de premier ordre subissant la méiose à la fin de laquelle, les sécrétions hormonales folliculostimulante et lutéinisante s'établissant selon un équilibre donné, le follicule produit la folliculine, l'ovulation se produit, c'est-à-dire que l'ovule pénètre dans la corticale ovarienne, est mis en liberté dans la cavité péritonéale, repris dans les franges du pavillon tubaire, puis c'est la migration et la fécondation si des spermatozoïdes sont présents.

Libéré de son ovule, le follicule de DE GRAAF se transforme, sous l'influence de l'hormone lutéinisante : les cellules de la granulosa se chargent de corps lipidiques et constituent le corps jaune, qui sécrètent les oestrogènes et la progestérone. S'il ne survient pas de fécondation de l'ovule, le corps jaune subit une involution fibreuse. A la surface de l'ovaire, une cicatrice blanchâtre témoigne de l'ovulation.

On a longtemps admis que le syndrome de STEIN LEVENTHAL relevait uniquement d'un trouble mécanique, ce qui pouvait s'expliquer comme suit : le follicule évoluant vers la maturation, augmente de volume, et a donc besoin d'espace libre, de stroma conjonctif élastique, permettant à la fois le développement folliculaire et l'expulsion de l'ovule.

Le plus grand nombre des follicules primordiaux ne participant pas à la maturation, subissent une atrésie d'importance variable et donnent aussi bien un aspect de sclérose linéaire qu'un kyste microscopique. Cette sclérose est physiologique, mais elle peut dépasser ses limites, et entraîner la formation, cette fois pathologique, de kystes plus volumineux. Selon les propres termes de STEIN et LEVENTHAL : "la formation de kystes dans le complexe de "l'ovaire est très habituelle et on la considère comme l'extension "d'un processus physiologique. Lorsque ces structures sont visi- "bles à l'oeil nu, on les considère comme des kystes ; lorsqu'elles "ne le sont pas, on les appelle des follicules".

Sur le plan physiopathologique également, les frontières sont donc ici encore fragiles entre le normal et le pathologique.

Mais voivi qu'en 1963, MERRILL, dans une étude très documentée, établissait la similitude morphologique des ovaires d'enfant et de très jeune fille, et ceux du syndrome de STEIN. 98 résultats ont été colligés ; 15 concernaient des filles de 10 à 15 ans : 13 autopsies de routine, et deux pièces opératoires. La taille était chaque fois celle d'ovaires d'adultes et même parfois supérieure et toutes ces gonades présentaient les caractères morphologiques tenus pour être ceux du syndrome de STEIN et LEVENTHAL, alors que ni la clinique, ni la biologie, n'évoquaient cette affection : c'est ainsi que 9 ovaires sur 15 étaient porteurs de kystes macroscopiques ; que 12 ovaires contenaient des kystes folliculaires microscopiques ; que dans presque tous les cas, il

y avait une lutéinisation nette de la thèque entourant les kystes folliculaires et les follicules atrésiques, ces derniers étant constatés dans 14 cas, 10 des 15 ovaires présentaient une nette fibrose de la corticale. Il y avait donc similitude entre les ovaires d'adolescentes et le syndrome de STEIN LEVENTHAL ; aussi MERRILL a rapproché d'autres éléments ; l'anovulation, la stérilité, les menstruations irrégulières, souvent aussi les manifestations androgéniques habituelles chez les filles à l'âge de la puberté.

Ces comparaisons faisant apparaître certaines analogies troublantes, ont alors incité MERRILL à proposer une hypothèse ; les modifications ovariennes du syndrome de STEIN LEVENTHAL ne sont, comme celles des ovaires prépubères et pubères, que la conséquence de l'anovulation. Il va même jusqu'à penser que peut-être, dans quelques cas, le syndrome de STEIN LEVENTHAL serait dû à un déficit initial de l'ovulation, en relation possible avec un déficit enzymatique de la synthèse des stéroïdes.

Autre fait apparemment différent, mais en réalité renforçant le premier, GREENBLATT a le premier signalé les résultats obtenus avec le clomiphène, inducteur de l'ovulation, celle-ci ayant été obtenue chez des malades atteintes de STEIN LEVENTHAL. Le produit possède une activité "LH like" sans être un progestatif ni un oestrogène ni un androgène. Nous y reviendrons à propos du traitement médical du syndrome. Mais indiquons ici que si l'aspect anatomique des ovaires du STEIN LEVENTHAL serait caractéristique de l'anovulation, l'emploi du clomiphène est alors justifié, puisqu'il provoque des cycles ovulatoires et transforme l'aspect clinique de la maladie.

Tout en reconnaissant que l'étiopathogénie du syndrome conserve bien des obscurités, A. NETTER affirme son origine congénitale, et cela même en opposition apparente d'un début clinique tardif, jusque vers l'âge de 30 ans. Conception qui trouve

argument dans la relative fréquence des aberrations chromosomiques constatées chez les femmes atteintes de syndrome de STEIN LEVENTHAL. On peut comprendre l'inconstance de ces aberrations puisque la malformation chromosomiques, pour être décelable, doit être monstueuse. Le défaut de la maladie repose sans doute en un seul gène, ou en un nombre restreint de gènes. Le défaut doit être indiscernable avec nos actuelles méthodes d'observation, encore fort grossières. Les formes dans lesquelles le caryotype a été trouvé anormal sont surtout des formes extrêmes, dans lesquelles la spanioménorrhée est souvent remplacée par l'aménorrhée totale et où le début des troubles a été très précoce, peu après la puberté. Parfois même il s'agit d'aménorrhée primaire, de telles formes alors pouvant être considérées comme de transition entre le syndrome de STEIN LEVENTHAL et l'agénésie ovarienne. Selon A. NETTER, on trouve toutes les transitions entre :

- le syndrome de STEIN LEVENTHAL sans anomalie apparente du caryotype ;
- le syndrome de STEIN et LEVENTHAL avec anomalie du caryotype ;
- la dysgénésie gonadique fruste ;
- l'agénésie gonadique.

Si l'on admet qu'une anomalie génétique est à l'origine du syndrome, on admet également que la physiopathologie par laquelle elle s'exprime comporte une anomalie enzymatique. On peut expliquer celle-ci comme suit : l'étude des sécrétions hormonales chez les malades montre que la principale anomalie du trouble consiste en une insuffisance oestrogénique associée à une hypersécrétion androgéniques des ovaires. Les études chromatographiques, celle des stéroïdes urinaires sous inhibition corticoïde, le montrent nettement. L'exploration dynamique de l'ovaire par la méthode de JAYLE, citée plus haut, permet de penser que la synthèse des

oestrogènes ne parvient à son accomplissement que de façon insuffisante : d'où la formation de métabolites de corps moins différenciés de la stéroïdogénèse : prégnentriol, androstérone, étiocholanolone.

L'analyse des stéroïdes contenus dans le liquide des microkystes ovariens du syndrome de STEIN LEVENTHAL a été entreprise par SHORT, LONDON et NETTER : elle a montré essentiellement la présence de la 17-hydroxyprogestérone et de l'androsténedione, de petites quantités de déhydroépiandrostérone, des quantités infimes de testostérone et d'oestrogènes : moins de deux gamma par 100 cc de liquide. Reportés dans la perspective d'une explication enzymatique du syndrome, les résultats permettent de discuter les deux théories antérieurement admises et d'en proposer une troisième. En effet, on pouvait penser que la sécrétion ovarienne comportait soit un excès de testostérone, soit un excès de métabolites Delta 5.

Un excès de sécrétion ovarienne de testostérone ne trouve aucun argument positif, pour la raison que l'on n'a identifié la testostérone dans l'ovaire humain in vivo que dans un seul état pathologique : l'arrhénoblastome. Par ailleurs, on ne trouve pas chez les femmes porteuses de syndrome de STEIN LEVENTHAL de signes de virilisation aussi accusés, par exemple, que ceux des tumeurs masculinisantes de l'ovaire, hypertrophie du clitoris, modification de la voix.

Un excès de sécrétion ovarienne de métabolites Delta 5 n'est pas davantage démontrable. On a pensé que l'ovaire du STEIN avait une préférence pour la voie métabolique Delta 5, puis que dans les urines des malades on trouve une augmentation du 5 pregnanetriol et de la prégnanetriolone. A cela il faut objecter que cette élévation est très inconstante, et par ailleurs reste à expliquer l'absence de déhydroépiandrostérone.

SHORT et LONDON, A. NETTER, proposent une troisième théorie selon laquelle le défaut enzymatique est, dans le syndrome de STEIN et LEVENTHAL, un défaut de la 19-hydroxylase. Reste toujours en définitive, à expliquer l'insuffisance lutéale et sa levée par la résection cunéiforme de l'ovaire. Dans l'état actuel de nos connaissances, un pas en avant a été fait semble-t-il dans le sens d'une origine congénitale et sans doute génétique du syndrome de STEIN LEVENTHAL.

Quant aux anomalies chromosomiques constatées, elles varient d'une observation à l'autre ; NETTER cite comme mosaïcisme XXX/XX/XO et aussi XX/Xx/x dans lequel x était un chromosome X ayant subi une délétion partielle de ses grands jambages. HENRION pense lui aussi intéressant d'étudier le caryotype des malades, puisque des anomalies à type de mosaïques d'ailleurs variables sont trouvées dans certains cas, incitant à admettre l'origine génétique du syndrome.

Si l'origine génétique est admise, la question se pose alors de son hérédité, sinon en tant qu'expression bioclinique, au moins en tant que formule chromosomiques. COOPER et ses collaborateurs, partant de la mise en évidence non rare d'anomalies de la formule chromosomique portant sur les gonosomes chez les malades, ont étudié en l'espace de six années (1958 - 1964) 18 malades présentant un tableau typique du syndrome, et les membres de leur famille, parents, fratrie, des deux sexes, sur le triple plan clinique, biologique et chromosomique. Parallèlement, un groupe témoin analogue a été constitué avec les collatéraux des malades et de sujets volontaires sélectionnés, l'exploration étant menée de façon identique. Les études chromosomiques ont été limitées à celles de la formule gonosomique. Dans tous les cas étudiés, le test de BARR était normalement positif, et la formule : 46 XX.

Etudes cliniques : elles ont porté d'abord sur la fécondité des femmes de la famille des malades : si elle est apparue plutôt élevée, par contre la proportion des avortements était très importante ; ensuite, sur la présence de signes cliniques du syndrome recherchés sur 13 mères et 24 soeurs de malades : 4 mères et 9 soeurs présentaient ou avaient présenté une oligoménorrhée ou même une aménorrhée, ce qu'on n'a retrouvé qu'une seule fois dans le groupe témoin.

En ce qui concerne le poids des sujets des deux groupes, on n'a pas relevé de différences significatives. Par contre un hirsutisme plus ou moins net a été constaté chez 14 des soeurs des malades, dont les neuf cas d'oligo ou d'aménorrhée. Chez six de ces sujets, le père était considéré comme anormalement velu. Par contre, un léger hirsutisme a été retrouvé avec la même fréquence chez les mères des malades et chez les témoins.

Le dosage des stéroïdes urinaires 17-OH 17-CS et leurs fractions n'a montré qu'une très légère élévation des chiffres à la limite supérieure de la normale chez les femmes présentant un ou plusieurs signes cliniques anormaux, et seulement chez elles. Enfin, une coelioscopie pratiquée chez douze des soeurs atteinte d'aménorrhée avec ou sans hirsutisme a montré dans huit de ces 12 cas des ovaires typiques du syndrome de STEIN LEVENTHAL.

COOPER, SPELLACY, PREM et COHEN de leur étude tirent les conclusions suivantes sur l'hérédité dy syndrome : on peut considérer que la fréquence avec laquelle on retrouve dans la famille de malades atteintes des anomalies évocatrices surtout chez les soeurs (14 sur 24) mais aussi chez les mères (5 sur 18) plaide fortement en faveur du caractère héréditaire du STEIN LEVENTHAL, en se transmettant sur le mode dominant. L'absence dans ces cas d'anomalie du nombre des gonosomes, l'existence non rare d'un hirsutisme chez les membres mâles de la famille, est en faveur d'un caractère autosomique.

Enfin dans la pathogénie du syndrome de STEIN LEVENTHAL la notion d'un facteur central, neuro-hormonal, doit être invoqué. Pour ROUSSEL LE GUEN, au trouble ovarien enzymatique s'ajoute une perturbation dans le fonctionnement des stimulines centrale. Déjà MORLUNGHI en 1963 expliquait l'efficacité de l'acte chirurgical par le choc émotionnel, le stress psychique capable d'influer sur le rythme et le fonctionnement de l'appareil génital. A l'appui de cette conception, l'auteur italien cite les modifications cycliques apportées par des interventions telles que l'appendicectomie. Pour lui, on pourrait donc retenir une interprétation psychopathogénique des effets du traitement chirurgical du syndrome. Hypothèse intéressante mais qui demanderait à être confirmée.

JOYEUX, COLIN et AMAR, discutant eux aussi du mode d'action de la simple décortication bilatérale des ovaires, soulignent que ceux-ci semblent avoir retrouvé un fonctionnement endocrine, certes encore insuffisant, tandis que les surrénales ont recouvré une activité plus physiologique, ne manifestant aucune perturbation clinique, tout en conservant une réponse imparfaite à sa stimuline hypophysaire.

Dans ces conditions, le trouble primitif ne peut-il être situé à l'étage hypophyso-hypothalamique, précisément le moins bien exploré, puisque le plus complexe et le plus inaccessible ? Un tel dérèglement, poursuit JOYEUX, pourrait être auto-entretenu par les perturbations dystrophiques qu'il aurait engendrées et qui empêcheraient les follicules ovariens d'arriver à maturation, au sein de ces "gros ovaires blancs emprisonnés" ; de plus, elles expliqueraient encore l'hypertrichose présentée par ces malades, en provoquant une hypersécrétion réactionnelle de l'hormone L.H. dont on connait le double tropisme, surrénal et ovarien. La rupture de ce cercle vicieux au niveau de l'effecteur ovarien rendrait compte de l'amélioration observée tant dans le secteur ovarien que dans les autres domaines endocriniens ; la levée du barrage mécanique

serait suffisante pour le rétablissement d'un cycle ovarien normal, dans la mesure où le permettrait l'état des centres diencéphalo-hypophysaires ; que ceux-ci connaissant un dysfonctionnement, et même la décortication ou la résection cunéiforme ovariennes n'auront que des résultats imparfaits, comme dans l'observation précisément de JOYEUX. Hypothèse qui d'ailleurs n'explique pas tout, puisqu'il se surajoute un trouble biologique dans la synthèse organique des hormones stéroïdes. Un trouble au niveau du cortex surrénal ne devrait pas être exclu des authentiques syndromes de STEIN LEVENTHAL.

Pour conclure ce chapitre de pathogénie, il faut bien reconnaître d'une part les incertitudes persistantes, d'autre part la multiplicité des influences en cause, dépendantes les unes des autres et allant de la congénitalité et de l'hérédité aux perturbations enzymatiques, des troubles fonctionnels périphériques aux troubles centraux, neuro-hormonaux. Ces problèmes se retrouvent d'ailleurs dans tous les chapitres de l'endocrinologie, et même si leur solution n'est pas atteinte, il faut en tenir compte dans le diagnostic et le traitement.

-:-

VII - Diagnostic

Nous avons déjà été amené, dans les exposés qui précèdent, à envisager les différents éléments sur lesquels se fondera le diagnostic de syndrome de STEIN et LEVENTHAL, puisqu'il s'agit précisément de données cliniques, biologiques, anatomopathologiques. C'est donc assez rapidement que nous schématiserons la démarche aboutissant au diagnostic de certitude ou de probabilité du syndrome.

L'examen clinique, général, établira la présence - ou l'absence - d'obésité, d'hirsutisme ; l'examen gynécologique recherchera l'augmentation de volume des ovaires, augmentation permanente et non cyclique, indolente, alors que l'utérus, la vagin, le clitoris sont normaux.

Les examens complémentaires permettent d'étudier les récepteurs, courbe thermique, monophasique, au-dessous de 37°, frottis vaginaux, sans signe d'ovulation, mais montrant une imprégnation oestrogénique faible mais prolongée. La biopsie d'endomètre donne un aspect prolifératif, folliculinique persistant, sans action progestative.

Les dosages hormonaux montrent les deux caractéristiques biologiques du syndrome : l'insuffisance lutéale absolue, l'hypersécrétion androgénique ovarienne. Nous avons parlé plus haut de l'exploration fonctionnelle dynamique, freinage de la cortico-surrénale suivi de la stimulation ovarienne qui élève les 17-cétostéroïdes (étiocholanolone et androstérone surtout, voire

prégnanétriol) alors que le taux du prégnandiol ne s'élève jamais.

Pour mieux apprécier le volume des ovaires (on saura faire appel à la gynécographie gazeuse - GRANJON - qui donne l'ombre symétrique de deux gros ovaires), mais surtout à la coelioscopie, dont la réponse est décisive : confirmation de l'augmentation de volume des ovaires, aspect de la corticale bien caractéristique ; les gonades sont lisses, d'un blanc nacré, porcelainé, entourées d'une coque épaisse, parfois sillonnée par de fins vaisseux en dents de peigne. Un prélèvement systématique d'un fragment de corticale ovarienne au cours de la coelioscopie permettrait selon THOYER ROZAT de déterminer les cas susceptibles de bénéficier de la résection cunéiforme. La simple biopsie est parfois suivie de la réapparition des règles, mais c'est là une technique délicate que seuls des spécialistes entrainés peuvent réaliser.

Enfin l'étude du caryotype en apportant la preuve d'anomalies, ajoute un élément positif important, mais l'absence de mosaïque n'exclut pas le diagnostic.

Quant au diagnostic différentiel, il évoquera pour les écarter les états frontières envisagés à propos de la nosologie. Devant des troubles menstruels, une stérilité, il faut rechercher les causes générales et locales, susceptibles de conditionner ce tableau anatomoclinique. Devant un hirsutisme important, en particulier accompagné d'obésité, on pensera à un hyperandrogénisme d'origine corticosurrénalienne. On connait cet ensemble d'obésité facio-tronculaire, de vergetures pourpres, d'hypertension, de diabètes : la stimulation de la surrénale par l'ACTH donnera une réponse excessive, le freinage laissera persister l'hypersécrétion. Le traitement d'épreuve à la prednisone pendant quinze jours en rétablissant l'ovulation apporte une réponse positive. Encore faut-il se méfier de la possibilité d'une action transitoire de la cortisone sur le syndrome de STEN LEVENTHAL et des formes associées à un trouble surrénalien.

Le nanisme ovarien de TURNER comporte un infantilisme, des dystrophies multiples, une hyperactivité hypophysaire avec augmentation de l'excrétion de la FSH, qu'on saura assez facilement distinguer. L'ovaire conserve un aspect embryonnaire, indifférencié, le tractus génital est hypoplasié, le sexe génétique est souvent mâle.

Les tumeurs masculinisantes de l'ovaire enfin, leydigiennes secrétantes, arrhénoblastomes, si elles comportent un hirsutisme, se distingueront cliniquement et biologiquement du syndrome de STEIN LEVENTHAL.

-:-

VIII - Traitement

On a longtemps pensé que le traitement du syndrome de STEIN et LEVENTHAL était essentiellement chirurgical, et consistait à libérer de gros ovaires comprimés dans une enveloppe inextensible. C'était se fonder sur une théorie purement mécanique du trouble.

Nous avons vu que d'autres influences étaient impliquées hormonales, locales et centrales, génétiques et enzymatiques. Ces conceptions nouvelles ont imprimé au traitement une orientation plus conservatrice, plus médicale, encore que la libération des ovaires conserve toutes ses indications. Mais les résultats en sont renforcés et prolongés par une incitation hormonale plus physiologique. Il a fallu pour cela qu'en 1960 soit découvert un corps chimique, le clomiphène, susceptible de déclencher l'ovulation et utilisé en clinique humaine depuis 1962, avec les essais princeps de GREENBLATT.

Le traitement de l'anovulation peut être chirurgical et trois interventions ont été préconisées :

- la résection cunéiforme de STEIN et LEVENTHAL (1935)
- l'extroversion de BAILEY (1937)
- la décortication de REYCRAFT (1938).

C'est surtout la résection cunéiforme qui a été et reste utilisée. Il s'agit d'une résection au bistouri, en quartier d'orange, des deux ovaires, allant en profondeur jusqu'au hile, enlevant au moins 50 % du parenchyme ovarien. On assure l'hémostase par des points en capiton passés en U à l'aiguille sertie de catgut 0, par un surjet en catgut chromé 0 affrontant les deux tranches de la section. Les ovaires sont ainsi réduits de volume au tiers ou à la moitié, mais reconstitués de telle sorte qu'aucune surface cruentée n'est laissée, l'hémostase étant soigneuse. Les deux complications possibles sont néanmoins l'hémorragie ou l'hématome intra-glandulaire secondaire, la formation d'adhérences encapsulantes.

Toutefois les résultats sont excellents :

sur les troubles des règles, rétablies normalement dans 80-90 % des cas ;

sur la stérilité, terminée dans 60 à 70 % des cas ;

sur l'hirsutisme par contre, l'effet semble médiocre ou nul.

Des récidives dans les deux ans semblent possibles dans 10 à 20 % des cas opérés. On réservera donc la résection aux malades mariées et désirant des enfants. La contraception est à déconseiller après une première naissance.

Sur dix cas opérés, TRAISSAC constate l'absence de résultat dans deux cas et son efficacité dans huit cas.

Sur les troubles des règles, cet auteur enregistre 8 bons résultats sur 10 ; sur la courbe thermique, retour du cycle biphasique dans les 6 cas étudiés ; sur la stérilité par contre, sur six cas, on compte soit une fausse couche, soit une grossesse.

Sur 42 cas opérés, VIGNALOU compte la réapparition des règles dans 39 cas, plus un cas de grossesse sans que les règles se soient produites dans le mois post-opératoire. Quinze femmes

sont devenues enceintes, mais avec deux fausses couches (dont une provoquée) ; dans 13 cas l'accouchement a été normal. Des rechutes ont été notées dans 13 cas au bout d'un à trois ans. Sur 14 cas étudiés à cet égard, le virilisme n'a été diminué que sept fois, l'hypertrichose demeurant stationnaire dans les sept autres cas. Sur 5 cas d'obésité, on note deux fois une diminution, une fois une augmentation, deux fois un état stationnaire.

PALMER et DE BRUX soulignent l'efficacité de la biopsie ovarienne, qui dans 50 % des cas est suivie de cycles ovulatoires et dans 20 % de grossesse, sans que le mécanisme en soit élucidé.

Le traitement médical a été introduit par GREENBLATT, soit pour préparer la résection, soit isolément à titre de mesure conservatrice. Un décalage thermique marquant des cycles réguliers, d'apparence ovulatoire, a été obtenu dans 80 % des premiers cas traités par le clomiphène. Mais au succès certain sur le plan du retour des règles, s'oppose la rareté des grossesses obtenues sous clomiphène. KISTNER s'était demandé si le clomiphène permet d'obtenir le développement du follicule puis sa lutéinisation sans qu'il y ait pour autant de rupture et de ponte ovulaire. C'est pourquoi cet auteur a cherché à améliorer les résultats en pratiquant dans la deuxième partie du cycle des injections d'hormones gonadotropes chorioniques.

Mais pour R. COHEN, le clomiphène ne provoque qu'une faible augmentation du taux des oestrogènes. La glaire cervicale reste peu abondante, peu filante, ce qui doit être un obstacle à la fécondation. Il propose donc de recourir à l'adjonction de petites doses d'oestrogènes, ou à l'insémination artificielle.

Il semble que l'utilisation successive du clomiphène et de la résection puisse avoir selon les indications, les meilleurs résultats. RAVINA se demande néanmoins s'il faut commencer par le clomiphène, de maniement facile et qui donnerait la possibilité de grossesse dans 20 à 30% des cas et en cas d'échec seulement, passer à la chirurgie. Ou, au contraire, faut-il réserver l'induction chimique de l'ovulation aux échecs de la résection ? RAVINA cite deux observations personnelles :

échec de deux séries de clomiphène, résection ovarienne, suivie de grossesse ;

résection ovarienne suivie, quelques mois plus tard, du retour de l'aménorrhée, plusieurs cures de clomiphène ont chaque fois été suivies de cycles menstruels, apparemment ovulatoires.

Mais ni la résection bilatérale cunéiforme des ovaires, ni le traitement par le climophène, paraissent agir nettement sur l'hirsutisme. Dans 75 % des cas opérés, les anomalies biologiques persistent, ou réapparaissent ; la repousse des poils après épilation demeure inchangée. MAUVAIS JARVIS a montré que certains stéroïdes anti-ovulatoires à forte composante oestrogéniques sont capables d'inhiber complètement l'ovaire et de tarir la source des androgènes virilisants qu'il sécrète. Un tel traitement d'attente pourra donc être conseillé chez les malades dont la préoccupation majeure est l'hirsutisme et qui ne désirent pas une grossesse dans un délai rapproché. Ce traitement médical a de pl l'intérêt de provoquer des hémorragies de privation, ce qui a sur elles un effet psychologique heureux (HENRION).

-:-

X - CONCLUSIONS

I. Le syndrome de STEIN LEVENTHAL (1935) qui associe une spanioménorrhée, ou une aménorrhée secondaire, voire primaire, une alutéinie, une hypertrophie ovarienne particulière, un hirsutisme, s'est détaché du groupe des ovaires polykystiques, dysgénésiques, pour devenir une entité nouvelle. Bien que cette autonomie soit parfois discutée, du fait d'états frontières ou associés, les récents progrès de la biochimie et de la génétique lui ont donné une physionomie nouvelle.

II. Si le tableau clinique, l'aspect anatomopathologique des ovaires volumineux, blanc nacré, lisses, sans variations cycliques, le syndrome biologique lors de dosages statiques ou d'épreuves dynamiques permettent de distinguer le syndrome de STEIN LEVENTHAL de l'ovarite sclérokystique, des virilismes surrénaux, des dysgénésies et tumeurs ovariennes virilisantes, la pathogénie, elle, demeure obscure et sans doute multiple : deux éléments nouveaux, l'origine congénitale, la nature héréditaire, les anomalies du caryotype et le trouble enzymatique d'une part, une meilleure précision des troubles hormonaux avec possible intervention des stimulines centrales, d'autre part, apportent un intérêt particulier dans l'étude physiopathologique de l'affection.

III. Le diagnostic repose sur les données cliniques, histopathologiques et biochimiques, recueillies par la biopsie ovarienne, la coelioscopie, les dosages hormonaux, les épreuves dynamiques surréno-ovariennes, la détermination du caryotype.

IV. Primitivement, le syndrome considéré comme de cause mécanique pure, devait relever d'une intervention libérant l'ovaire comprimé : décortication et surtout résection cunéiforme. Avec les nouvelles conceptions pathogéniques, les nouveaux moyens propres à déclencher l'ovulation, un traitement médical plus maniable et efficace que les gonadotrophines humaines a été mis au point : le clomiphène compte des succès, soit isolément, soit comme préparation ou adjonction du traitement chirurgical. Le rétablissement du cycle est obtenu jusque dans 80 % des cas, la grossesse dans 20, 30, voire 50 % des cas selon les statistiques. L'hirsutisme, que n'influencent ni la chirurgie ni le clomiphène, devra être traité par des moyens hormonaux freinant la sécrétion androgénique.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : H. BRICAIRE

Vu :
Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN, WOOLF (R.B.)

Résection de la médullaire des ovaires dans le syndrome de Stein Leventhal.
Am. Journ. Obst. Gyn. avril 1959 77 p. 826-837.

BERNHEIM (R.)

Le syndrome de Stein-Leventhal est-il héréditaire ?
Presse Méd. 13-20 juillet 1968 76 p. 1545.

BLEXETT (E.K.)

Une critique du syndrome de Stein et Leventhal
Am. Journ. Obst. Gyn. août 1961 82 p. 351-360.

BLOCH MICHEL, SALOMON BERNARD (Y.), PELISSIER (C.), NETTER (A.)

Un nouveau cas de maladie de Stein Leventhal avec anomalies du saryotype
Soc. Fr. Gynécol. 17 déc 1962.

BOINET (G.), MARTY (R.)

A propos de huit cas d'insuffisance ovarienne avec hyperplasie des cellules de la thèque
Soc. Fr. Gynécol. 26 avril 1965.

CARCASSONE (M.)

Possibilités chirurgicales dans le traitement du syndrome de Stein Loventhal
Soc. Chir. Marseille 10 fév. 1958.

CARCASSONE (M.), MERITE (G.), AYME (Y.)

L'hyperandrogénie par dystrophie ovarienne. A propos de 42 cas.
Journ. de Chir. 1964 87 p. 163-180.

CARRERE Mme

Après la résection ovarienne. Etude clinique et biologie de 29 cas de syndrome de Stein Leventhal opérés avec un recul de un à dix ans
Thèse de Paris 1963.

COOPER (W.D.), SPELLACY (W.N.), PREM (K.A.) COHEN (W.D.)

Le syndrome de Stein-Leventhal est-il héréditaire ?
Am. Journ. Obst. Gyn. 1968 100 p. 371-387.

CROCKE (A.C.)

Action de l'hormone hypophysaire humaine follicilo-stimulante et de la gonadotrophine chorionique dans le syndrome de Stein Leventhal
Brit. Med. Journ. 27 avril 1963 p. 1119-1123.

DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MAUVAIS-JARVIS (P.)

Syndrome de Stein Leventhal et virilisme pilaire
Presse Méd. 17 février 1962 70 p. 365-368.

DIEULAFE (R.)

Ovaires "porcelaine" avant la puberté
Presse Méd. 1961 69 p. 2014.

DOKUMOW (S.I.), DASHEV (G.I.)

Stein Loventhal syndrome
Am. Journ. Obst. Gyn. 15 mai 1963 86 p. 183-187.

DREYFUS (J.), MULLER (G.), GANDAR (R.), WEILL (A.)

Stérilité secondaire après guérison d'un syndrome de Stein Loventhal
Soc. Nat. Gyn. Sect. Strasbourg 7 nov 1964.

EVANS (T.N.)

Surgical Treatment of polycystic ovary
Surg. Clin. North am. oct. 1961 41 p. 1389-1399.

FOGEL (M.), SOFFER (L.J.)

Inhibiteur de l'hormone lutéinisante LH ; syndrome de Stein Leventhal
Am. Journ. Obst. Gyn. 1967 5 p. 85-91.

FOURNIER (A.M.), COTTABORDA (J.)

Quelques aspects des ovaires au cours du syndrome de Stein-Leventhal.
Soc. Electroradio. Méd. Litt. Médit. Montpellier 22 nov 1964

FRADIN (J.), DELHOMME, ISIDOR (P.)

Tentative de corrélation anatomoclinique des syndromes steiniens et parasteiniens
Soc. Fr. Gyn. 26 avril 1965.

GREENBLATT

The Hirsute female
Thomas éd. 1963 Springfiels 111.

HENRION (R.)

Un syndrome d'anovulation : le syndrome de Stein Leventhal.
Vie Méd. nov 1967 48 p. 1445-1454.

HEURTIN (M.)

Syndrome de Stein Leventhal
Thèse de Lyon 1957.

JOYEUX (R.), COLIN (R.), AMAR (E.)

Le traitement du syndrome de Stein Leventhal est-il seulement chirurgical ? Réflexions à propos d'une observation .
Presse Méd. 20 fév. 1965 73 p. 469-472.

KALLIO (H.)

Résection médullaire des ovaires dans le traitement du syndrome de Stein Leventhal (onze cas)
Acta Obst. Gyn. Scand. 1961 40 p. 16-25.

KISTNER (R.A.)

Syndrome de Stein Leventhal. Résection ovarienne après traitement par le clomiphène.
Fertility, Sterility sept oct 1966 17 p. 569-583.

KLOTZ (H.P.), CHIMENES (H.), NATHAN KAHN (J.)

Coexistence d'un syndrome de Stein Leventhal et d'un hypersurrénalisme de type androïde. Réapparition d'un cycle ovulatoire après résection cunéiforme de l'ovaire, puis disparition de l'hyperpilosité par l'OP'DDD.
Soc. Endocrinol 7 mars 1963.

LEVENTHAL (M.L.), COHEN (M.R.)

Bilateral polycystic ovaries : syndrome of Stein.
Am. Hourn. Obst. Gyn. mai 1951 61 p. 1034-1046.

LEVENTHAL (M.L.)

Stein Leventhal's syndrome
Am. Journ. Obst. Gyn. oct 1958 76 p. 825-838.
Etude fonctionnelle et morphologique des ovaires et des glandes surrénales dans le syndrome de Stein Leventhal.
Am. Journ. Obst. Gyn. 1962 84 p. 154-164.

MERRIEL (J.)

The morphology of the prepubertal ovary. Relationship to the polycystic ovary syndrome.
South. Med. Journ. mars 1963 p. 225-235.

MARTIN JOZAN (M.)

Syndrome de Stein et Leventhal (A propos d'une observation clinique)
Thèse de Paris 1964.

MIROUZE (J.), BORIES AZEAU, COLIN (R.)

Le syndrome des gros ovaires blancs emprisonnés (syndrome de Stein Leventhal)
Revue franç. Gyn. obst. 1959 54 p. 659.

MORLUNGHI (C.)

Syndrome de Stein Leventhal (considérations et traitement chirurgical)
Minerva Ginecol. 1963 15 p. 714-725.

MULLER (P.), LE GAL (Y.), WALTER (F.X.)

Le virilisme pilaire isolé chez la femme (à propos d'un cas de syndrome de Stein Leventhal)
Soc. Gyn. Obst. Strasbourg 1° fév. 1958.

MULLER (P.), WEILL (G.)

Chromatine sexuelle dans le syndrome de Stein Leventhal et les syndromes apparentés.
Journées Gynécolo. Soc. Fr. Gynécol. 23 juin 1961.

MUSSET (R.), YANNOTTI (S.), NETTER (A.)

Traitement chirurgical du syndrome de Stein-Leventhal
Journées Endocrinol. Pitié Paris 27-29 juin 1963.
in Actualités Endocrinol 1963 p. 123-134.

NETTER (A.), LAMBERT (A.), HASKELES (M.)

Etude du syndrome de Stein Leventhal
Soc. fr. Gynécol. 17 mars 1958.

NETTER (A.), JAYLE (M.F.), MUSSET (R.), LAMBERT (A.), MAUVAIS-JARVIS (P.)

Syndromes de Stein Leventhal avec hyperandrogénie d'origine ovarienne.
Ann. Endocrinol. 8 mai 1960 21 p. 590-600
ibid. août 1961 22 p. 548-558
nov. dév. 1961 p. 841-849.

NETTER (A.), BLOCH MICHEL, SALOMON BERNARD

Etude du caryotype d'une malade atteinte de Stein Leventhal
Journ. génécol. Soc. Fr. Gynécol. Vittel 23 juin 1961.

NETTER (A.), MUSSET (R.), YANNOTI (S.), CARRERE (G.) SALOMON (Y.)
Syndrome de Stein et Leventhal, étude sur l'étiologie, la pathologie et le traitement
Revue Fr. Gyn. Obst. nov 1963 58 p. 671-695.

NETTER (A.)

Maladie de Stein et Leventhal
Gaz. Méd. Fr. 2 janv 1964 p. 271-279.

PALMER (R.), de BRUX (J.)

Aspects histologiques, biochimiques et thérapeutiques des ovaires identifiés comme syndrome de Stein à la coelioscopie.
Soc. Nat. Gyn. Obst. France Groupement Paris 4 déc. 1967.

PATRONO (V.), NICOLOSI (G.)

Dyshormonose lutéinique et syndrome de Stein Leventhal
Presse Méd. 1961 69 p. 143.

PELISSIER (C.)

Thèse de Paris 1961.

PERLOFF (W.), CHANNICK

The Stein Leventhal ovary, a manifestation of hyperadrenocorticism
Fertility Sterility 1957 9 p. 247.

PIOTTI (L.E.), MAZZI (C.), FERRARI (R.), SAVI (C.)

Sur les aspects anatomopatho ogiques et biologiques du syndrome de Stein Leventhal
Sem. Hôp. 1962 p. 3819-3830.

PRINCIPE (S.)

Virilisme et syndrome de Stein-Leventhal. Analyse statistique préliminaire de 64 cas
Rivista Ital. ginécol. 1962 46 p. 195-206.

ROBERTS (D.W.T.), HAINES (M.)

Does it exit a syndrom's of Stein Leventhal ?
Brit. med. Journ. 4 juin 1960 p. 1709-1711.

ROCHEFRETTE (J.), MOUSSELON (J.), ROCHET (Y.), MATHIEU (J.)

Réflexions sur 26 observations de syndromes de Stein Leventhal.
Soc. Fr. Gyn. 26 avril 1965.

ROMAN (C.)

Les intermédiaires entre le syndrome de Stein Leventhal et l'ovaire kystique banal.
Soc. Fr. Endocrinol. 19 oct. 1964.
Place du syndrome de Stein Leventhal dans les dystriphies ovariennes
Soc. Fr. Endocrinol. 26 avril 1965
Le facteur organique ovarien dans le syndrome de Stein Leventhal.
Soc. Fr. Syn. 17 avril 1967.

ROUCHY (R.)

Le syndrome de Stein Leventhal, ses limites ou sa réalité.
Soc. Gyn. Obst. Ouest France 20 mars 1960.

ROUSSEL LE GUEN (J.C.)

Une observation de Stein Leventhal (avec dosages hormonaux post-opératoires)
C.R. Soc. Fr. Gyn. mai juin 1968 38 p. 277-286.

SERMENT (H.), RUFF, CODACCIONI (J.L.)

Le traitement chirurgical du syndrome de Stein est-il justifié ?
Journées Méd. Chir. Sud Est 21 nov 1958 in

STEIN, LEVENTHAL (M.L.), COHEN

Am. Journ. Obst. Gyn. 1935 29 p. 779
Stein Loventhal's syndrome
Am. Journ. Obst. Gyn. 1943 46 p. 295.

TCHOBROUTSKY Mme

Le syndrome de Stein Leventhal existe-t-il ?
Etude critique de 22 cas de résection cunéiforme des ovaires.
Thèse de Paris 1959.

TRAISSAC (L.), TRAISSAC (L.), SOULEAU Mme, MALGOUYAT

Observations et commentaires sur 10 cas de syndrome de Stein Loventhal
Soc. Fr. Gynécol. C.R. avril 1965 35 p. 231-235.
Le Stein Leventhal existe-t-il ? Peut-être oui.
Soc. Fr. Gyn. 26 avril 1965.

VARANGOT (J.), TCHOBROUTSKY (C.)

Les indications de la résection cunéiforme des ovaires à propos du soi-disant syndrome de Stein Leventhal.
Sem. Hôp. 26 janvier 1961 37 p. 322-328.

VIGNALOU (J.), LEMARCHAL (A.), PLOUIN (S.).

Aspects cliniques du syndrome de Stein Leventhal
Presse Med. 20 fév 1965 73 p. 465-468
Rapport II° Congrès Internat. Endocrinol. Londre août 1963.

VILLAR (J.), AUDIT (J.), BERNARD (I.),

Le syndrome dc Stein Leventhal existe-t-il . Peut-être non.
Soc. Fr. Gyn 26 avril 1965.

WECHSLER (R.)

Trois observations de Stein Leventhal
C.R. Soc. Fr. Gynécol. avril 1965 35 p. 243-252.

-:-

TABLE DES MATIERES

Pages

I. Introduction 7

II. Symptomatologie 10

III. Biochimie 14

IV. Anatomopathologie 18

V. Position nosologique 21

VI. Pathogénie 28

VII. Diagnostic 38

VIII. Traitement 41

IX. Conclusions 45

Bibliographie 48